

含硫有機銅試薬の合成と共役付加反応¹⁾

Synthesis and Conjugate Addition Reaction of Organocopper Reagents contained Sulfur

北原 晴男*・新井健一郎*
Haruo Kitahara Ken-ichiro ARAI

論文要旨

現在まで種々の有機硫黄試薬が開発され、報告されている。特に共役付加反応を行う硫黄試薬は、新たな不斉点を同時に2つの炭素に創出するため、活発な報告がなされている。

一方、アンジオテンシン変換酵素 (ACE) 阻害剤は、カプトプリルに代表されるように、硫黄を含む種々の化合物が報告されており、抗高血圧剤として広く用いられ、注目を集めている。

今回我々は、選択的に共役付加反応だけを行う有機硫黄試薬と、反応によって生成する有機硫黄化合物の構造と生理活性の相関に興味を持ち、硫黄を含む新たな有機銅試薬を開発し、良好な結果を得たので報告する。

キーワード：含硫有機銅試薬、共役付加反応、カプトプリル、反応性、化学選択性

I. 背景 (Back Ground)

1) 有機硫黄試薬

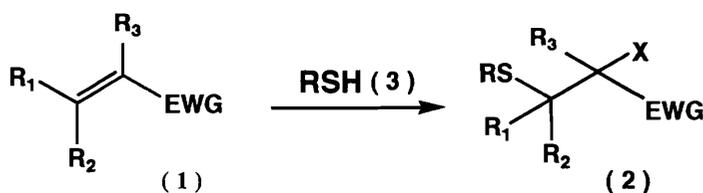


Fig. 1 Conjugate Addition of Thiol

電子不足系オレフィン (1) に対するチオール (RSH) あるいはその誘導体の共役付加反応は多数報告されている (Fig. 1, EWG=Electron Withdrawing Group, 電子吸引基)。

この反応の機構 (Fig. 2) は、電子吸引基の β 位にチオールが共役付加し、立上がったカルボニル基 (5) など電子吸引基が落ちてくる時に、 α 位に新たな置換基 (X) を導入するものである。すなわちこの反応は、同時に2つの置換基 (RSとX) を導入することができると共に、新たに導入した生成物の硫黄官能基から酸素官能基やオレフィン基への変換が可能であるため、有用な反応として用いられている。

* 弘前大学教育学部自然科学科教室
Department of Natural Science, Faculty of Education, Hirosaki University

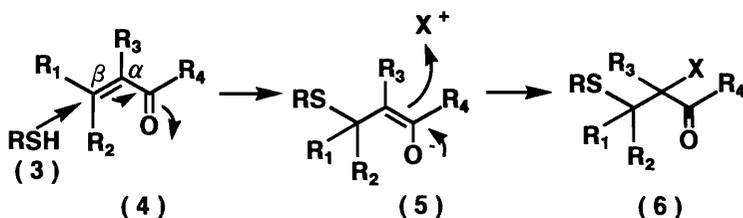


Fig. 2 Reaction Mechanism

共役反応を行う有機硫黄試薬の代表的な例。

RSH/R₄NF, RSH/Buffer, RSH/Et₃N, RSH/R₃Na, RSH/R₃Li, RSH/TiCl₄

しかし、これらの硫黄試薬の反応は塩基性あるいは酸性条件で行われているため、化学選択性(Chemoselectivity)の点で問題があった。すなわち天然有機化合物のように、酸やアルカリに弱い官能基が混在する複雑な化合物においては、硫黄基を選択的に導入させることは非常に困難であった。さらにこれらの試薬は、共役系以外の系に付加反応を行う可能性があり、また電子吸引基のα位に水素原子を持つ化合物において、エノール化によるα位の置換基のエピメリゼーションを引き起こすという大きな問題を含んでいた。

一方、現代有機化学において、不斉合成が最も重要な研究テーマとなっている。

反応機構(図2)から明らかなように、基質(4)の置換基(R₄)あるいは硫黄試薬(3)に不斉な置換基を持つ化合物を用いれば、カルボニル基など電子吸引基のα位とβ位の炭素に不斉を誘導することが可能である。この考えに基づき、いくつかの興味ある報告がなされている²⁻⁷⁾。

しかし、不斉なスルフォキシド(RSOR')に比べ、その報告は非常に少なく⁸⁾、未だ数例にとどまり、反応機構の解明はなされていない。また酸性あるいは塩基性条件下で反応が行われており、官能基選択性やエピメリゼーションの問題のため、収率及び不斉収率の点で満足できる例は少なく、広範囲に適用可能な有機硫黄試薬が必要であった。

そこでマイルドな中性の条件下で反応が行え、化学選択性(共役付加反応)に優れた有機硫黄試薬の開発が望まれた。

2) アンジオテンシン変換酵素(ACE)阻害剤

カプトプリル(7, captopril)や(8)に代表される一群のアンジオテンシン変換酵素(ACE, Angiotensin Converting Enzyme)阻害剤は、アンジオテンシンII(血圧上昇の作用を持つ)の生成を阻害し、ブラジキニン(血圧低下の作用を持つ)の分解を阻害するため、抗高血圧剤として用いられており、阻害剤の生体内でのモデル化に関する研究も活発に行われている⁹⁾(Fig. 3)。

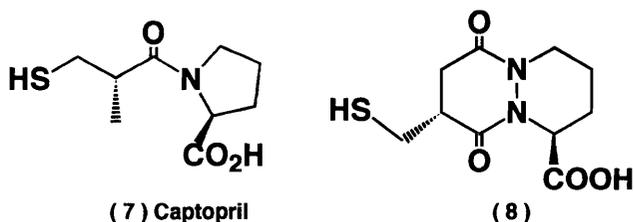


Fig. 3 Angiotensin Converting Enzyme Inhibitors

これらの化合物は類似の構造を持ち、 α 、 β -不飽和アミド (9), (10) など電子不足系オレフィンへの有機硫黄試薬の共役付加反応を用いれば合成が可能と考えた (Fig. 4)。

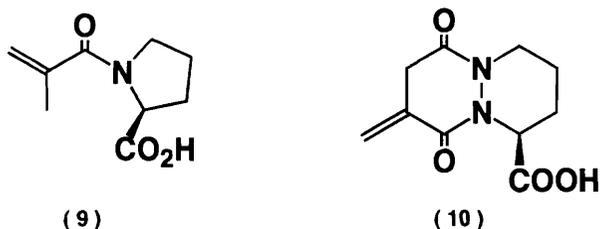


Fig. 4 Synthetic Precursors of ACE Inhibitors

また不斉を試薬に組込むことができれば、種々の不斉を持たない電子不足系オレフィンにこの硫黄試薬 (Chiral Sulfur Reagent) を反応させ、不斉点が創出した生成物の活性試験を行い、新たなアンジオテンシン変換酵素阻害剤の創出ができるものと考えた。

このため不斉補助剤 (Chiral Auxility) として活用可能な新たな有機硫黄試薬の開発が必要であり、この反応の開発は新たな抗高血圧剤の創出にも繋がると期待された。

我々は上記 1), 2) の Back Ground から、マイルドな中性の条件での共役反応と不斉補助剤として活用可能な新たな有機硫黄試薬の開発とその反応性を検討し、良好な結果を得たので報告する。

II. 戦略 (Strategy)

登攀の困難な山 (Target Molecule) に登るために、古来から種々の登山用具 (Reagent) が開発され、現在では世界中の 8 千メートル級の山を短時間で登攀することが可能となっている。

また使い勝手の良い (Bioactive)、景観に優れた高層ビル (Target Molecule) を建てることは、旧来のノミ、金槌や梯子では困難であったが、現代ではクレーン車などの最先端の機器 (Reagent) を用いることにより、昔では考えられないような建造物を短時間にそして簡単に建てることできるようになった。

現代有機化学でも同様のことが起こっており、種々の官能基が混在し、不斉炭素が連続した分子量の大きな分子を、旧来では考えられないような短工程で簡単に合成できるようになった。

このことは各種スペクトル機器の発展と共に、数多くの有機金属試薬など用具の飛躍的な開発が原因している。

しかし有機硫黄試薬の不斉共役付加反応においては、未だこのような条件を満たすものは開発されておらず、新たな試薬の開発が必要であった。

有機硫黄試薬の不斉共役付加反応 (Asymmetric conjugate Addition) において、不斉を基質²⁻⁶⁾あるいは試薬⁷⁾に持たせることにより、いくつかの不斉誘導反応が報告されている。富岡²⁾らは不斉な基質 (11) に対し、次亜塩素酸マグネシウム存在下、チオフェノールと触媒量のリチウム チオフェノキシドを反応させ、90%の収率で不斉なスルフィド体 (12) と (13) を 99:1 の比率で得ている (Fig. 5)。

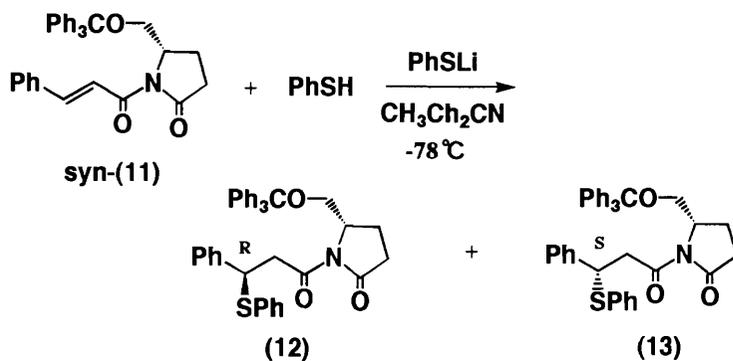


Fig.5 Enders's Synthesis of (3R, 4R)-Statine

またこの論文で富岡らは、次のような反応機構を提唱している (Fig. 6)。

不飽和アミド体 *syn*-(11) と、理論計算 (MM や MOPAC) からより安定と考えられる不飽和アミド体 *anti*-(11) の2つのコンフォメーションが存在し、2つのカルボニル基に金属イオンが配位した *syn*-(14) あるいは2つの金属イオンが配位した *anti*-(14) を経て、置換基と逆サイドすなわち立体障害の少ない側からチオフェノキシが攻撃した *syn*-(15) あるいは *anti*-(15) 中間体から生成物 (12) と (13) を与える。触媒量のリチウム チオフェノキシドと、より高い配位能を持つマグネシウムカチオンを用いることにより、*syn*-(15) を経て (12) を主生成物として与えると推定している。

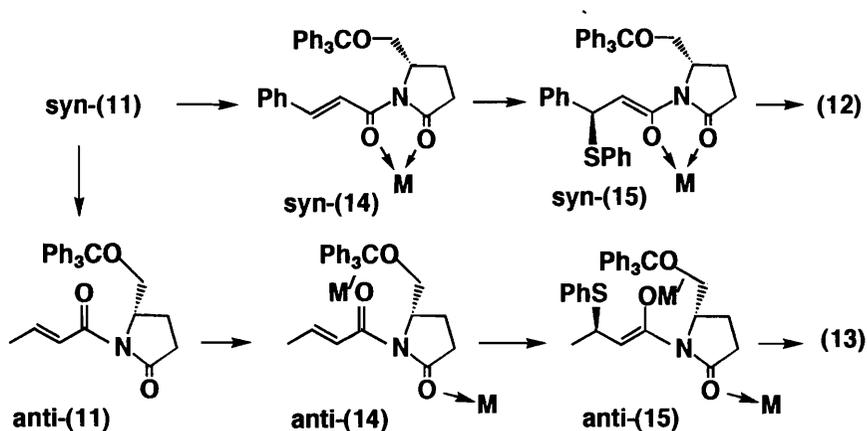


Fig.6 Proposal Mechanism by Tomioka

一般に³⁻⁶⁾、プロトン源の存在はエナンチオ選択性と反応速度に大きな影響を与えることが言われているが、この論文ではこの現象が現れず、また光学純度の点で改善の余地があった。

そこで我々は

- 1) プロトン源のない反応条件
- 2) マイルドな反応条件
- 3) 化学選択性に優れた試薬
- 4) 基質を基軸に、不斉誘導が可能な試薬

- 5) 不斉基を埋め込むことにより、不斉誘導が可能な試薬
 6) カプトプリルなどアンジオテンシン変換酵素阻害剤の合成への応用
 この6つの目的を満たす試薬として、新たに2種類の含硫有機銅試薬を考案した。

Reagent A . $(C_6H_5CH_2S)_2CuCNLi_2$

付加生成物からチオール体 (カプトプリルの合成) への変換が容易

Reagent B . $(C_6H_5S)_2CuCNLi_2$

従来の試薬と反応機構, エナンチオ選択性や反応速度を比較

以上のことより、実際に試薬 A と B を合成し、その反応性を検討することとした。

III. 実験方法 (Experimental Methods)

i) 溶媒の乾燥, ii) 試薬の乾燥, iii) ガラス器具の乾燥, iv) 反応, v) 反応生成物の分離・精製, vii) 構造の確認は以前報告した通りである¹⁰⁾。

vi) 試薬の合成

二口フラスコに乾燥 THF 1 ml とチオフェノールあるいはベンゼンチオール (1.4 mmol) を加え、 $-78^{\circ}C$ に冷却後、n-BuLi 0.85 ml (1.4 mmol) をゆっくり滴下した。10 分後、CuCN 71.65 mg (0.8 mmol) を加え 30 分間かくはんした。反応溶液を $-30^{\circ}C$ にゆっくり昇温して合成した。

vii) 試薬と基質の反応

$(C_6H_5S)_2CuCNLi_2$ あるいは $(C_6H_5CH_2S)_2CuCNLi_2$ (0.7 mmol) の THF 溶液に $-78^{\circ}C$ で基質 (0.4 mmol) を加え、かきまぜた。

反応の終点は薄層クロマトグラフでチェックして決定した。

IV. 結果 (Results)

含硫有機銅試薬の合成ができたので、各種の電子不足系オレフィンへの反応性を検討した。

i) 3-Methyl-buten-2-on (16)

カプトプリル (7) と構造が似ており、孤立電子対からの電子の落ち込みが少ないために、アミド化合物より有機銅試薬との反応性に優れていると考えられるケトン体 (16) との反応を検討した (Fig. 7)。

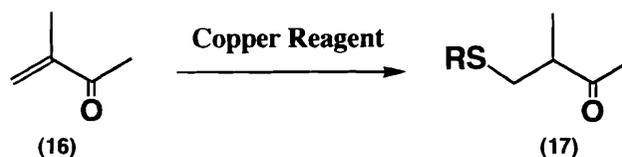


Fig. 7 Reaction of (16)

Table1. Reaction of 3-Methyl-2-buten-2-on (16) with Copper Reagents

Reagent	R	Yield(%)
$(\text{BnS})_2\text{CuCNLi}_2$	Bn	78
$(\text{PhS})_2\text{CuCNLi}_2$	Ph	88

Bn = PhCH₂

反応は2種の含硫有機銅試薬共に同様な操作を行った。合成した試薬に -78°C で基質(16)をゆっくり加え、滴下終了後直ちに反応を止めた。その結果をTable 1に掲げた。

Table 1に見られるように、良好な結果が得られた。

ii) Methyl vinyl ketone (18)

酸や塩基性条件では重合化反応が考えられるケトン(18)との反応を検討した(Fig. 8)。

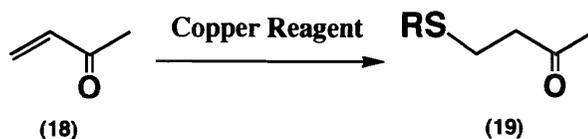


Fig. 8 Reaction with (18)

反応は i) と同様に行った。その結果をTable 2に掲げた。

Table2. Reaction of Methyl vinyl ketone (18) with Copper Reagents

Reagent	R	Yield(%)
$(\text{BnS})_2\text{CuCNLi}_2$	Bn	q y
$(\text{PhS})_2\text{CuCNLi}_2$	Ph	88

Bn = PhCH₂, q y = quantum yield

Table 2に掲げたように、試薬Aでは満足する結果を与えたが、試薬Bでは中庸の収率であった。

iii) Mesityl oxide (20)

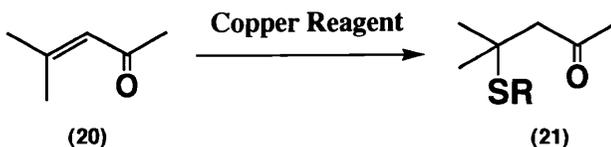


Fig. 9 Reaction with (20)

反応点(β 位の炭素)が2置換のため、立体障害などで反応性が落ちると考えられるケトン体(20)との反応を検討した(fig. 9)。

反応はi)と同様に行い、その結果をTable 3に掲げた。

Table3. Reaction of Methy Oxide (20) with Copper Reagents

Reagent	R	Yield(%)
$(\text{BnS})_2\text{CuCNLi}_2$	Bn	74
$(\text{PhS})_2\text{CuCNLi}_2$	Ph	52

Table 3に掲げたように、試薬Aでは良好な結果を与えたが、試薬Bでは中庸の収率であった。

v) Benzalacetone (22)

フェニル基からカルボニル基まで共役系が長く伸び、カルボニル基の β 位の電子密度が比較的濃いと思われる化合物(22)について反応を行った。

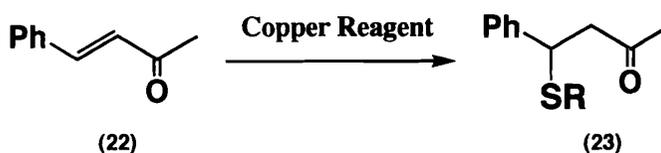


Fig. 10 Reaction with (20)

反応はv)と同様に行い、その結果をTable 4に掲げた。

Table4. Reaction of Benzalacetone (22) with Copper Reagents

Reagent	R	Yield(%)
$(\text{BnS})_2\text{CuCNLi}_2$	Bn	99
$(\text{PhS})_2\text{CuCNLi}_2$	Ph	80

2種の銅試薬共に高収率であった。

V. 考察 (Discussion)

α, β -不飽和ケトンに対して、新たに開発した2種の銅試薬($\text{C}_6\text{H}_5\text{CH}_2\text{S})_2\text{CuCNLi}_2$ と($\text{C}_6\text{H}_5\text{S})_2\text{CuCNLi}_2$ を反応させたところ、多少収率にばらつきがあるが、期待した通りの反応性を示した。

2種の銅試薬は化学選択性に優れており、副反応として考えられる1, 2-付加反応生成物は観察されず、1, 4-付加(共役付加)のみが起こった生成物を選択的に与えた。このことは基

質にエステル、アミド及びラクタムなどの官能基の共存下で、1, 4-付加（共役付加）反応だけを選択的に行える可能性があることを示しており、基質を基軸とした不斉合成への道が拓かれたと考えている。

反応機構についても興味ある現象が見られた。すなわちIIの戦略で述べたように、プロトン源の存在はエナンチオ選択性と反応速度に大きな影響を与えることが報告されている³⁻⁶⁾。反応速度に関しては、プロトン源が無い場合、遅くなることが知られている。しかし我々の実験では、プロトン源が無いにも関わらず反応速度は非常に早く、基質を滴下後直ちに反応が終了した。このことは、これからの課題として興味を持たれる。

また Shono ら¹¹⁾、Miyatara ら¹²⁾ はプロトン源の有無によるエナンチオ選択性を含めた反応機構の違いを報告している。

しかし銅試薬については、我々の今回の報告以外はなく¹³⁾、反応機構については今後詳細な実験により明らかにして行きたいと考えている。

以上まとめると

- 1) 反応性は良好であった。
- 2) 化学選択性に優れていた。
- 3) 反応速度及び機構について興味ある事象が発現した。
- 4) 2) と 3) の結果、不斉なエステルやアミド基などの官能基を有する基質を基軸とした不斉誘起が可能となり、カプトプリルなど阻害剤合成の展望が拓けた。
- 5) 試薬への不斉の組込みが可能であり、新たな不斉誘起反応の開発が期待できる。

VI. 謝 辞 (Acknowledgement)

絶えず暖かい励ましとご助言を頂いた東北大学大学院理学研究科化学教室山本嘉則教授に深謝致します。270MHz-NMR スペクトルを測定して頂いた本学理学部佐藤順志氏に感謝致します。

また日夜実験を共にし、励まして頂いた有機化学研究室平成8年度卒業研究の学生諸君及びその先輩・後輩諸君に感謝致します。

引用文献 (References)

- 1) 北原晴男・新井健一郎, 平成8年度 化学系7学協会連合東北地方大会 (日本化学会など7学協会共催, 八戸, 10月) 講演予稿集, p.160.
- 2) K. Tomioka, A. Muraoka, and M. Kanai, *J. Org. Chem.*, 1995, 60, 6188.
- 3) Y. Nagao, T. Kumagai, S. Yamada, and E. Fujita, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I*, **1985**, 2361.
- 4) J. M. Mohrig, S. S. Fu, R. W. King, R. Warnet, and G. Gustafson, *J. Am. Chem. Soc.*, **1990**, 112, 3665.
- 5) O. Miyata, T. Shinada, N. Kawakami, K. Taji, I. Ninimiya, T. Naito, T. Date, and K. Okamura, *Chem. Pharm. Bull.*, **1982**, 40, 2579.
- 6) M.-J. Wu, C.-C. Wu, and T.-C. Tseng, *J. Org. Chem.*, 1994, 59, 7188.
- 7) B. M. Eschler, R. K. Haynes, M. D. Ironside, S. Kremmydas, D. D. Ridley, and T. W. Hambley, *J. Org. Chem.*, 1994, 56, 4760.

- 8) a) B. M. Trost Ed. -in-Chief, "COMPREHENSIVE ORGANIC SYNTHESIS", PERGAMON PRESS, 1991, Vol. 4 ; b) P. PERLMUTTER, "Conjugate Addition Reactions in Organic Synthesis", PERGAMON PRESS, 1992. 及び引用文献。
- 9) Regine Bohacek, Stephane De Lombaert, Colin McMartin, John Priestle, and Markus Grutter, J. Am. Chem. Soc., 1996, 118, 8231.
- 10) 北原晴男, 弘前大学教育学部紀要, 第64号, 3頁, 1990年.
- 11) T. Shono, Y. Matsumura, S. Kashimura, K. Hatanaka, J. Am. Chem. Soc., 1979, 101, 4752.
- 12) O. Miyata, T. Shinada, I. Ninimiya, T. Naito, T. Date, and K. Okamura, and S. Inagaki, J. Org. Chem., 1991, 56, 6556.
- 13) a) B. H. Lipshutz and S. Sengupta, "Organic Reactions", Vol. 41, L. E. Paquette Ed-in-Chief, JOHN WILEY & SONS, 1992, p. 135; b) R. J. K. Taylor, "Organocopper Reagents—A Practical Approach—", Oxford Univ. Press, 1994. 及び引用文献。

(1997.1.6受理)